



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **Tiroidite linfocítica e neoplasias: que associações existem?**

Joana Catarina Nogueira do Nascimento

---

**Abril 2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **Tiroidite linfocítica e neoplasias: que associações existem?**

Joana Catarina Nogueira do Nascimento

**Orientado por:**

Dr<sup>a</sup>. Ema Nobre

---

**Abril 2017**

## RESUMO

As tiroidites autoimunes são distúrbios muito comuns e clinicamente significativos na população mundial. A tiroidite linfocítica crónica é uma tiroidite de etiologia autoimune, sendo a causa mais comum de hipotireoidismo nos países em que não há deficiência dietética de iodo. É uma doença multifatorial, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e endógenos, que levam ao início do processo de agressão autoimune.

A tiroidite linfocítica crónica tem sido associada a várias neoplasias, e têm sido desenvolvidos vários estudos, numa tentativa de esclarecer a relação entre as duas patologias. As neoplasias que têm sido associadas à tiroidite linfocítica crónica são: o carcinoma papilar da tiroide, o linfoma MALT da tiroide, o carcinoma da mama e o carcinoma colorretal. Ao longo dos anos, têm sido propostos mecanismos fisiopatológicos comuns, que podem explicar a possível correlação entre estas patologias.

Com este trabalho pretende-se a revisão bibliográfica das várias patologias, abordando, em cada uma, a definição, fisiopatologia, epidemiologia, factores de risco, apresentação clínica e tratamento, bem como uma revisão da bibliografia recente da associação entre a tiroidite linfocítica crónica e neoplasias, incluindo possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

**Palavras-chave:** tiroidite linfocítica; tiroidite de Hashimoto; neoplasias; tiroide; mama; cólon.

## ABSTRACT

Autoimmune thyroiditis is a very common and clinically significant disorder worldwide. Chronic lymphocytic thyroiditis is a thyroiditis of autoimmune etiology, being the most common cause of hypothyroidism in countries where there is no dietary deficiency of iodine. It is a multifactorial disease, to which genetic, environmental and endogenous factors contribute, leading to the beginning of the process of autoimmune aggression.

Chronic lymphocytic thyroiditis has been associated with several neoplasms, and several studies have been developed in an attempt to clarify the relationship between the two pathologies. Neoplasms that have been associated with chronic lymphocytic thyroiditis are thyroid papillary carcinoma, thyroid MALT lymphoma, breast and colorectal cancers. Over the years, common pathophysiological mechanisms have been proposed, which may explain the association.

This paper aims to review the literature on the various pathologies, addressing the definition, pathophysiology, epidemiology, risk factors, clinical presentation and treatment, as well as a review of the recent literature on the association between chronic lymphocytic thyroiditis and cancer, including possible underlying pathophysiological mechanisms.

**Keywords:** lymphocytic thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis; neoplasms; thyroid; breast; colon.

## ÍNDICE

<b>Introdução .....</b>	<b>4</b>
<b>Tiroidite linfocítica crónica .....</b>	<b>5</b>
<b>Carcinoma papilar da tiróide.....</b>	<b>10</b>
<b>Linfoma da tiróide.....</b>	<b>13</b>
<b>Associação a neoplasias tiroideias .....</b>	<b>14</b>
<b>Neoplasia da mama.....</b>	<b>17</b>
<b>Associação a neoplasia da mama.....</b>	<b>19</b>
<b>Cancro colorretal.....</b>	<b>22</b>
<b>Associação a outras neoplasias/ CCR .....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>24</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>25</b>

**O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML**

## INTRODUÇÃO

A tiroidite linfocítica crónica é a causa mais comum de hipotiroidismo em áreas em que o aporte de iodo é suficiente (1,2,3,4). É caracterizada pela disfunção tiroideia gradual e progressiva, secundária a um processo autoimune de destruição da glândula. Geralmente, a tiroidite linfocítica crónica apresenta-se como bócio indolor, podendo ou não estar associado a hipotiroidismo.

A relação entre a patologia tiroideia e o cancro têm sido alvo de investigação (3,4). Várias patologias poderão estar associadas à tiroidite linfocítica crónica, entre elas neoplasias, como o cancro da tiroide, cancro da mama e o cancro colorretal.

O carcinoma papilar é a neoplasia mais comum da tiroide (1, 5).

O linfoma da tiróide é uma neoplasia rara, correspondendo a 5% das neoplasias tiroideias (5, 6).

O cancro da mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino em todo o mundo (1, 2, 7).

Os doentes com tiroidite linfocítica crónica têm um maior risco (cerca de 67 vezes) de linfoma da tiróide (3,4). No entanto, ainda não existe consenso no que diz respeito à associação entre a tiroidite linfocítica crónica e outras neoplasias.

O objetivo deste trabalho centra-se em abordar as várias patologias, dada a sua importância clínica, procurando rever a bibliografia recente em relação à possível associação da tiroidite linfocítica crónica com o cancro.

## **TIROIDITES AUTOIMUNES**

O termo tiroidite define a inflamação da glândula tiroideia e engloba um grupo de diferentes patologias (1,2,3,4). Neste grupo estão incluídas patologias que podem ser classificadas consoante a sua duração e etiologia (1).

As tiroidites agudas, que se manifestam com dor, podem ser de causa infecciosa, nomeadamente infeções bacterianas. A tiroidite subaguda (de Quervain) está geralmente associada a uma infeção viral.

As tiroidites crónicas são as mais comuns e clinicamente significativas, manifestando-se geralmente por diminuição da função tiroideia, e são causadas por um processo autoimune (2). Neste subgrupo, a tiroidite linfocítica crónica é também designada tiroidite de Hashimoto ou tiroidite autoimune crónica (3). Outras tiroidites que têm uma base autoimune são a tiroidite pós-parto e a tiroidite esporádica indolor (4).

Globalmente, a causa mais comum de hipotiroidismo é a deficiência dietética de iodo. No entanto, nos países desenvolvidos, o hipotiroidismo de causa autoimune é mais prevalente (2), sendo que a tiroidite linfocítica crónica é a causa mais frequente de hipotiroidismo nos países em que não há deficiência dietética de iodo (3,4).

## **TIROIDITE LINFOCÍTICA CRÓNICA**

### **Definição:**

A tiroidite linfocítica crónica é a causa mais comum de hipotiroidismo em áreas em que o aporte de iodo é suficiente (3,4).

É caracterizada pela disfunção tiroideia gradual e progressiva, secundária a um processo autoimune de destruição da glândula. Existe uma fase de compensação, em que os níveis de hormonas tiroideas estão dentro dos limites da normalidade pelo aumento dos níveis de TSH. O estágio final da doença, no qual apenas existe tecido tiroideu residual, designa-se tiroidite atrófica (1,2).

Normalmente, a designação tiroidite de Hashimoto está reservada para quando o hipotiroidismo autoimune se encontra associado a bócio (1,4).

### **Etiologia e fisiopatologia:**

Na tiroidite linfocítica crónica, ocorre uma perda de tolerância imunitária para os antígenos tiroideus. Assim, auto anticorpos contra antígenos tiroideus estão presentes na maioria dos doentes, que demonstram uma grande infiltração da glândula por linfócitos, atrofia dos folículos tiroideus, ausência de coloide e um grau moderado de fibrose. O infiltrado linfocítico na tiroide, é composto por linfócitos ativados, CD4+ e CD8+, bem como por linfócitos B (1).

Dependendo do padrão de citocinas produzido pelas células T helper, pode ocorrer uma evolução no sentido da destruição autoimune da tiroide, levando a uma tiroidite autoimune crónica ou de Hashimoto, ou no sentido da estimulação da glândula que levará a uma doença de Graves. Ainda não se conhecem os fatores que determinam esta evolução (3, 8).

Os eventos que estão na base da perda de tolerância imunitária ainda não estão totalmente esclarecidos, mas vários mecanismos imunológicos que possivelmente contribuem para a destruição de tirócitos foram identificados.

Pensa-se que os linfócitos T CD8+, com atividade citotóxica, sejam responsáveis pela destruição das células epiteliais da tireoide, induzindo a necrose ou apoptose celular. Adicionalmente, a excessiva ativação de linfócitos T pode levar à produção de citocinas inflamatórias, como interferon-gama, o TNF e IL-1, com consequente recrutamento e ativação de macrófagos que contribuem para a destruição de folículos. A ligação de anticorpos anti-tiroideus (anti-tiroglobulina/anti-tg e anti-tiroperoxidase/anti-TPO) contribui também para a citotoxicidade dependente de anticorpo (1, 2, 8). Sabe-se que os anticorpos anti-TPO ativam o complemento, libertando citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio, que promovem a lesão celular (3).

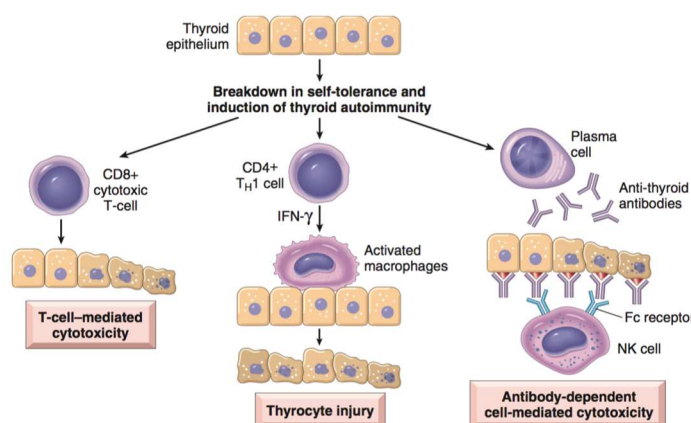


Figura 1- Fisiopatologia da tireoidite autoimune

A administração de elevadas concentrações de citocinas com propósitos terapêuticos, especialmente o IFN-gama, está associada a um aumento da prevalência de doença autoimune da tireoide, possivelmente pelos mesmos mecanismos que ocorrem na autoimunidade esporádica (1).

### Morfologia:

Na maioria dos casos, a tireoidite linfocítica crônica inicialmente, apresenta-se como um aumento difuso e simétrico da glândula tireoideia, apesar de poder ocorrer um aumento mais localizado em alguns casos. A consistência é firme e pode ser friável.

Microscopicamente observa-se um infiltrado inflamatório de células mononucleares, disperso por todo o parênquima. Este infiltrado contém linfócitos, células do plasma, e centros germinativos bem desenvolvidos. Os folículos tireoideus encontram-se atrofiados, e estão rodeados por células epiteliais com citoplasma granular e eosinofílico, repleto de mitocôndrias, que se denominam células oxifílicas ou células de Hurthle. Estas células têm um papel mal definido (2,4). Esta metaplasia ocorre devido à degeneração celular provocada pela inflamação. O tecido conjuntivo intersticial também aumenta e pode ser abundante. Ao contrário do que acontece na tireoidite de Riedel, a fibrose não ultrapassa a cápsula da glândula (2).

### **Apresentação clínica:**

Geralmente, a tiroidite linfocítica crônica apresenta-se como bócio indolor, podendo ou não estar associado a hipotireoidismo. Apenas os doentes num estágio avançado de tiroidite de Hashimoto ou tiroidite atrófica, apresentam sinais e sintomas de hipotireoidismo (1). Cerca de 75-80% dos doentes que se apresentam com bócio são eutiroideus quando avaliados inicialmente. Alguns autores referem que títulos elevados de anticorpos anti tiroideus na fase inicial predizem maior taxa de progressão para hipotireoidismo (4).



Figura 2 - Bócio

Normalmente, no curso clínico da doença, o hipotireoidismo instala-se gradualmente. Em alguns casos, pode ser precedido de tirotoxicose transitória, causada pela destruição dos folículos tiroideus com consequente libertação de hormonas tiroideias para a circulação sanguínea (hashitoxicose). Nesta fase, as concentrações livres de T4 e T3 estão elevadas, enquanto que a TSH se encontra diminuída. O hipertireoidismo é tipicamente auto-limitado e resolve espontaneamente ao fim de semanas a poucos meses (4). Com a instalação do hipotireoidismo, os níveis de T3 e T4 diminuem progressivamente, acompanhando-se da subida compensatória de TSH.



Figura 3- Aparência facial do hipotireoidismo

O bócio pode não atingir grandes dimensões, mas é simétrico e difuso, e com consistência firme. Em alguns casos, se o aumento for localizado, pode levar à suspeição de uma neoplasia (1,2,4).

Os doentes com tiroidite linfocítica crónica têm, frequentemente, outras doenças autoimunes, bem como um maior risco de linfomas non-hodgkin da glândula tiroideia. A presença de tiroidite linfocítica crónica aumenta cerca de 67 vezes o risco de linfoma da tiróide. Algumas outras patologias poderão estar associadas à tiroidite linfocítica crónica, entre elas o cancro da mama, mas estas associações ainda requerem confirmação (3,4).

A associação entre tiroidite linfocítica e outros carcinomas da tiroide permanece controversa, sendo que alguns estudos sugerem uma predisposição para carcinoma papilar da tiroide (2).



### **Epidemiologia:**

A patologia é mais prevalente entre os 45 e os 65 anos de idade, aumentando com a idade, e é mais comum no sexo feminino. Cerca de 25% das mulheres com mais de 60 anos têm anticorpos anti-tiroideus (3). A relação sexo feminino/sexo masculino é de 10-20:1 (2).

É uma patologia maioritariamente associada ao sexo feminino e a idades mais avançadas, mas também pode ocorrer em crianças, sendo uma causa importante de bócio não endêmico (2).

### **Diagnóstico:**

O grande marcador da doença, atualmente utilizado para confirmar o diagnóstico de uma tiroidite autoimune são os anticorpos anti-TPO. Estes anticorpos estão presentes em mais de 90% dos casos de hipotireoidismo autoimune. Os anticorpos anti-Tg podem ser encontrados em 10-20% dos casos. No entanto, estas determinações não são feitas por rotina (1,3). Estes anticorpos também podem ser encontrados em 10% da população geral sem qualquer manifestação clínica, sendo estes doentes considerados portadores de tiroidite autoimune subclínica (4).

A presença de anticorpos anti-TPO está fortemente associada a inflamação linfocítica e lesão glandular. Estão descritos epítomos da TPO reconhecidos por linfócitos T em doentes com tiroidite autoimune crónica (3,9).

Os anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb) podem estar presentes em tiroidites com base autoimune. Na doença de Graves são anticorpos estimuladores. Nas outras tiroidites são anticorpos inibidores, estando presentes em 10% dos doentes com tiroidite autoimune crónica (8). Pensa-se que possam ter um papel importante no desenvolvimento e gravidade do hipotireoidismo, uma vez que são mais frequentemente detetáveis nos doentes com tiroidites atroficas (3).

### **Fatores de suscetibilidade:**

É uma doença multifatorial, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e endógenos, que levam ao início do processo de agressão autoimune. A interação entre estes fatores tem se revelado bastante complexa (10).

Relativamente ao stress como fator de risco, não existe evidência significativa de que esteja associado ao aumento de suscetibilidade para a tiroidite de Hashimoto (11).

Pensa-se que o excesso de iodo na alimentação seja um fator de risco para o aparecimento de anticorpos anti tiroideus, bem como para o aparecimento de hipotireoidismo subclínico (12).

No que respeita os fatores ambientais, alguns estudos revelam o efeito adverso do tabaco na doença tiroideia, pois pode aumentar o risco de desenvolver uma patologia autoimune. Pensa-se que poderá estar relacionado com a presença de tiocianatos (3,8, 13).

Alguns fatores genéticos podem contribuir para a patogenia da tiroidite linfocítica, como sugerem estudos que demonstram a presença da doença em gêmeos monozigóticos em 40% dos casos. Para além disso, foi demonstrada a presença de anticorpos anti-tiroideus em aproximadamente 50% dos irmãos, assintomáticos, de doentes com tiroidite autoimune.

Existem vários polimorfismos que estão associados a um aumento de suscetibilidade, encontrando-se em genes associados à regulação da resposta imunitária. O mais significativo é o gene CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated 4) que codifica uma proteína de regulação negativa da função de linfócitos T (2,3,10).

Existe também evidência que demonstra a importância do sistema HLA (human leucocyte antigen system) na predisposição para tiroidite autoimune. No entanto, ainda não se sabe o número real de genes que podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia (10,14).

Quadro 1- Fatores de risco: tiroidite linfocítica crónica	
Genéticos	Ambientais
Gene CTL4	Stress?
	Excesso de iodo na alimentação
Sistema HLA	Tabaco

## **CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDE**

Em doentes com nódulos da glândula tiroideia é necessário excluir doença maligna. Felizmente, na grande maioria dos casos, a patologia nodular da glândula tiroideia é benigna.

### **Epidemiologia e fatores de risco:**

O carcinoma da tiroide é a neoplasia mais comum do sistema endócrino (1). No entanto, os carcinomas da tiroide são incomuns, sendo diagnosticados em apenas 1% dos casos de nódulos solitários da tiroide (2). O cancro da tiroide ocorre em 5% dos casos de patologia nodular da tiroide (15).

Dentro dos tumores diferenciados, podem ser o carcinoma papilar da tiroide e o carcinoma folicular, que têm na maioria dos casos, bom prognóstico. O carcinoma papilar é a neoplasia mais comum da tiroide, ocorrendo em 79-90% dos casos de neoplasias tiroideias (1, 5).

A incidência do carcinoma da tiroide aumenta com a idade, e é mais comum no sexo feminino. No entanto, a ocorrência da neoplasia no sexo masculino está associada a um pior prognóstico. A idade é também um fator de prognóstico importante, sendo mais reservado se a neoplasia ocorrer em doentes com menos de 20 ou mais de 45 anos (1).

A incidência de carcinoma papilar da tiroide tem aumentado ao longo do tempo, como é demonstrado em diversos estudos, realizados em vários países (5,16). Alguns autores sugerem que a exposição a fatores ambientais, potencialmente carcinogénicos, específicos para a tiroide, podem ser responsáveis por este aumento na incidência. Entre estes fatores estão: radiação ionizante usada em exames complementares de diagnóstico, consumo aumentado de iodo, nitratos, metais pesados, obesidade (5) e tiroidite linfocítica crónica (16,17).

### **Etiologia e fisiopatologia:**

Na patogénese das neoplasias tiroideias estão implicados fatores genéticos e ambientais (2).

Vários estudos demonstraram o papel da radiação na patogenia da neoplasia da tiroide, levando a rearranjos genéticos e à perda de genes supressores de tumores. O carcinoma papilar é o tipo de neoplasia tiroideia mais associado à exposição a radiação (16). A exposição a radiação aumenta o risco de vir a desenvolver tumores tanto benignos como

malignos, sendo que as crianças parecem ser mais suscetíveis aos efeitos da radiação do que os adultos.

No que respeita aos fatores genéticos, sabe-se que vários eventos moleculares distintos estão envolvidos na patogênese do carcinoma papilar da tireoide. A ativação da cascata MAP cinase é a alteração mais comum neste tipo de carcinoma e pode ocorrer por dois mecanismos. O primeiro mecanismo envolve o rearranjo do gene RET, que codifica um recetor tirosina cinase transmembranar. O segundo mecanismo envolve uma mutação do gene BRAF, que codifica uma proteína intermediária na cascata MAP cinase. Uma vez que os rearranjos do gene RET e a mutação no gene BRAF têm efeitos redundantes no epitélio tiroideu - ambos ativam a cascata MAP cinase - os carcinomas papilares da tireoide apresentam apenas uma das alterações moleculares e não ambas (2).

### **Diagnóstico e morfologia:**

O diagnóstico de carcinoma papilar da tireoide é confirmado pela histologia da peça após recessão cirúrgica, muitas vezes realizada na sequência de uma citologia aspirativa suspeita. Possui características citológicas que o distinguem: o núcleo das células apresenta cromatina dispersa que dá origem à designação núcleo “olho da órfã Annie”; apresenta uma arquitetura papilar que pode conter estruturas calcificadas concêntricas que se designam “psamomas” (1,2).

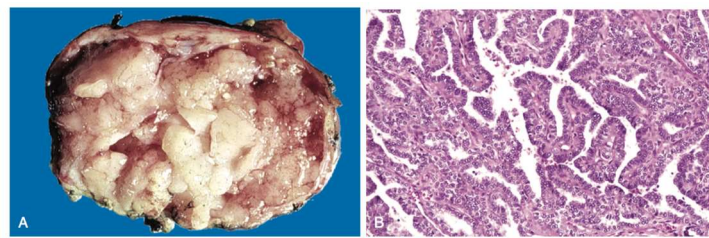


Figura 4- Carcinoma papilar da tiróide

### **Apresentação clínica:**

Os carcinomas papilares são geralmente tumores não funcionantes, apresentando-se frequentemente como uma lesão nodular da tireoide. Por vezes, um gânglio linfático aumentado na região cervical por metástase, pode ser o primeiro sinal a ser detetado (1,2).

Podem manifestar-se como nódulos solitários ou lesões multifocais na glândula tiroideia. Este carcinoma tende a invadir localmente a glândula tiroideia e os tecidos adjacentes. Tende também a disseminar-se por via linfática, mas pode também metastizar por via hematogénica, predominantemente para o osso e pulmão (1).

Apresenta um crescimento muito lento. O envolvimento dos gânglios linfáticos aumenta o risco de recorrência da neoplasia, bem como a mortalidade (1). No entanto, a presença

de metastatização para um nódulo cervical isolado parece não ter influência significativa no prognóstico destas lesões (2).

O estadiamento é feito com o sistema TNM, sendo que a maioria dos carcinomas é detetado nos estádios I e II, tendo um excelente prognóstico (1). A sobrevida aos 10 anos dos doentes é superior a 93%. (2, 18)

### **Tratamento:**

O tratamento do carcinoma papilar da tireoide passa normalmente pela recessão cirúrgica (tiroidectomia). Em alguns casos indicados, os doentes podem ser submetidos a terapêutica suplementar com iodo radioativo (5, 19).

Tem sido proposto em vários estudos, que o anticorpo anti-tiroglobina pode ser um preditor independente para neoplasias tiroideias em doentes com nódulos da tireoide (6).

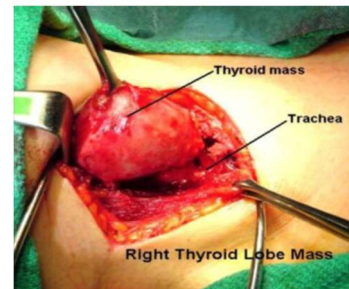


Figura 5 - Tiroidectomia

## LINFOMA DA GLÂNDULA TIROIDEIA

Cerca de 3% dos linfomas extranodais são linfomas primários da tiróide. O linfoma da tiróide é uma neoplasia rara, correspondendo a 5% das neoplasias tiroideias, com uma prevalência de 1 ou 2 casos num milhão (5, 6, 20).

É mais comum no sexo feminino (3:1), na sétima década de vida, sendo que no sexo masculino ocorre 5-10 anos antes. A patogénese é desconhecida, mas tem sido associado a doenças autoimunes (5).

Cerca de 30% dos casos de linfoma são linfomas MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), sendo que o linfoma difuso de células B representa cerca de 70% dos linfomas da tiroide e tem pior prognóstico. O linfoma MALT tem melhor prognóstico, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de cerca de 96%. Pode ser tratado com recissão cirúrgica e radioterapia ou apenas com radioterapia, uma vez que este tipo de tumor é muito sensível à radiação. A recissão cirúrgica deve ser reservada para casos obstrutivos, uma vez que existe o risco de disseminação da doença anteriormente localizada (1, 5).

O linfoma da tiroide surge muitas vezes em doentes com antecedentes de tiroidite de Hashimoto (1). Pensa-se que o linfoma MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) pode surgir a partir de tecido linfoide que se desenvolveu devido a um estado inflamatório crónico como a tiroidite de Hashimoto (21). Estes doentes têm um risco aumentado de linfoma da tiroide em 40-80 vezes, mas apenas 0,6% dos casos desenvolve o linfoma. (21, 5).

Geralmente, o linfoma da tiroide manifesta-se como uma massa com crescimento muito rápido, e pode associar-se a sintomas obstrutivos, como rouquidão, disfonia, cervicalgia, disfagia ou dispneia por obstrução da via aérea (1, 5).

O diagnóstico pode ser feito por aspiração com agulha fina, biópsia ou após tireoidectomia (5, 20). A biópsia revela infiltração massiva de linfócitos no tecido (1).

## **ASSOCIAÇÃO DE NEOPLASIAS TIROIDEIAS COM A TIROIDITE LINFOCÍTICA**

Vários estudos verificaram que a tiroidite linfocítica crónica pode coexistir com outras doenças autoimunes da tiroide e com neoplasias da tiroideia (6, 20).

Tanto o carcinoma papilar da tiroide, como o linfoma MALT da tiroide têm sido associados a tiroidite linfocítica (tiroidite de Hashimoto). Como já referido, pensa-se que os doentes com tiroidite linfocítica crónica tenham um maior risco de vir a desenvolver estas neoplasias. No entanto, os mecanismos patogénicos que associam as patologias permanecem desconhecidos (5, 6).

Os resultados de um estudo numa população chinesa mostraram que a morbilidade dos doentes com tiroidite linfocítica e neoplasias malignas da tiroide foi significativamente maior do que nos doentes com neoplasia sem tiroidite (6, 22). Neste estudo a incidência de neoplasias tiroideias em doentes com tiroidite linfocítica crónica (40.7%), foi significativamente maior que a incidência de neoplasias em doentes sem tiroidite linfocítica (18.6%). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os doentes com e sem tiroidite linfocítica, no que respeita ao tamanho dos tumores, multifocalidade, metástases ganglionares, idade, microcarcinomas ou estadio TNM (6). Assim, concluiu-se que a tiroidite linfocítica parece não influenciar a progressão do cancro da tiroide, mas existe ainda alguma controvérsia no que respeita à importância prognóstica da tiroidite linfocítica nos doentes com carcinoma da tiroide (6).

Vários estudos reportam que a percentagem de doentes com carcinoma papilar associado a tiroidite linfocítica crónica é de 0.5 a 38%, confirmando uma maior frequência de tiroidite linfocítica em carcinomas papilares do que em nódulos benignos ou outras neoplasias tiroideias (6, 20, 22, 23). Esta variabilidade resulta de diferenças na seleção de doentes, na definição de tiroidite linfocítica crónica e também devido a diferenças nos fatores ambientais, genéticos ou geográficos (como a deficiência alimentar de iodo) (23, 24).

Alguns estudos sugerem que a tiroidite linfocítica pode aumentar o risco de carcinoma papilar, mas outros sugerem que a tiroidite possa ter um papel anti tumoral (25). De facto, a presença de tiroidite linfocítica crónica em doentes com carcinoma papilar da tiroide tem sido associada ao melhor prognóstico destes doentes, com menores taxas de recorrência (23). Vários autores verificaram uma relação benéfica entre a tiroidite linfocítica crónica e o prognóstico do carcinoma papilar da tiroide (18, 22-26).

Vários estudos, como por exemplo Jeong J. *et al.*, revelaram que os casos de carcinoma papilar concomitantes com tiroidite linfocítica crónica, estão predominantemente associados ao sexo feminino, a doentes mais jovens, com tumores de menores dimensões, menor invasão capsular, menor incidência de extensão aos tecidos adjacentes e menor metastização ganglionar (18, 22, 23, 26). Geralmente, apresentam um envolvimento multifocal, e apresentam maiores taxas de sobrevida livre de doença (22).

No entanto, o facto de os doentes com tiroidite linfocítica apresentarem outros fatores de bom prognóstico, como a idade mais jovem e género feminino, constitui um viés, não se podendo concluir que a tiroidite, por si só seja um fator protetor nos doentes com carcinoma papilar da tiroide (23).

Assim, o prognóstico do carcinoma da tiróide que ocorre em glândulas com tiroidites autoimunes parece ser mais favorável do que na ausência de infiltração linfocítica (3). Nesta sequência, alguns autores sugerem que a resposta autoimune pode ter um papel anti tumoral, seja ele direto ou indireto (24).

*Yang S. et al.* avaliou a relação entre determinados padrões de citocinas no carcinoma papilar associado ou não a tiroidite linfocítica, avaliando posteriormente as manifestações clínicas (25). Hoje em dia, os casos de carcinoma papilar da tiroide são detetados em estadios precoces, pelo que os autores utilizaram um marcador imunohistoquímico, p27, para representar a possibilidade de metastização linfática, pois parece que um valor baixo de p27 está associado a uma maior metastização. No entanto, não houve correlação entre o valor de p27 e a ocorrência de metastização, possivelmente devido ao facto de se tratarem de microcarcinomas (25).

Verificou-se uma resposta imunitária mista Th1 e Th2 nos casos de carcinoma papilar associado a tiroidite linfocítica. Estes casos apresentavam também elevada expressão de citocinas, associando-se a um valor elevado do marcador p27.

Os resultados do estudo mostram que uma resposta imunitária mista, Th1 (TNF-alfa, IFN-gama, IL-2) e Th2 (IL-10) podem desempenhar um papel anti tumoral no que respeita a metastização para os gânglios linfáticos (25).

Outro estudo analisou a diferença fenotípica e funcional dos linfócitos entre doentes com tiroidite linfocítica e com carcinoma papilar da tiroide concomitante, avaliando o padrão de citocinas destes doentes, no sangue periférico. Concluiu-se que o padrão predominante é uma resposta imunitária mista ou predominantemente Th2 (27). Os autores sugerem que a mudança de resposta Th1, que ocorre na doença autoimune, para uma resposta mista ou Th2 no carcinoma papilar, pode ajudar no diagnóstico precoce de neoplasia nos doentes com tiroidite autoimune (27).



A literatura emergente tem vindo a mostrar que a tiroidite linfocítica crónica pode ter um papel protetor em doentes com carcinoma papilar da tiroide.

No que diz respeito ao linfoma da tiroide, parece consensual a existência de um maior risco de linfoma na tiroide em doentes com tiroidite linfocítica crónica (20).

Sendo este tema ainda alvo de controvérsia, os doentes com tiroidite linfocítica crónica merecem maior vigilância, uma vez que esta patologia parece estar associada a neoplasias, como o carcinoma papilar e o linfoma da tiroide (3, 5, 20).

O estudo das implicações clínicas da autoimunidade no cancro da tiroide pode levar a novas descobertas no que respeita a imunoterapia do cancro. Para além disso, a descoberta dos mecanismos moleculares que estão envolvidos na tiroidite autoimune concomitante com o cancro da tiroide pode ajudar a identificar novas estratégias terapêuticas para as neoplasias tiroideias (24, 21).

# NEOPLASIA DA MAMA

## **Epidemiologia e fatores de risco:**

O cancro da mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino em todo o mundo (1, 2, 7). Nos últimos 30 anos, a taxa de mortalidade por cancro da mama tem vindo a diminuir, maioritariamente devido a uma melhoria no que respeita ao rastreio e ao tratamento da patologia.

Sabe-se que o risco de cancro da mama aumenta com a idade, especialmente após a menopausa (75% das mulheres com cancro da mama têm mais de 50 anos). Também podem ter influência fatores geográficos, sendo o risco de cancro da mama maior na América e na Europa do Norte, comparativamente à Ásia e África, apresentando a raça caucasiana maior taxa de incidência desta neoplasia (2).

Outro fator de risco é a exposição a radiação, mas apenas em mulheres com menos de 30 anos na altura da exposição. Também tem sido sugerido que a obesidade, o consumo de álcool e uma dieta rica em gorduras, aumenta o risco de neoplasia da mama. Pensa-se que o risco associado à obesidade possa ser derivado da produção adicional de estrogénio pelo tecido adiposo (1,2).

A terapêutica hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas pode aumentar o risco de cancro da mama, sendo por isso necessário ponderar cuidadosamente os benefícios da terapêutica em mulheres assintomáticas.

Os contraceptivos orais implicam algum aumento do risco de cancro da mama, ainda que pequeno (1).

## **Etiologia e fisiopatologia:**

As causas do carcinoma da mama não são inteiramente conhecidas. São reconhecidas influências importantes na patogenia, como fatores genéticos, hormonais e ambientais (1, 2, 7). Dentro dos fatores genéticos, pode ocorrer a sobreexpressão do oncogene HER2/NEU. No que respeita aos fatores hormonais, sabe-se que os estrogénios têm um papel importante no desenvolvimento desta neoplasia (1,2).

## **Apresentação clínica:**

Geralmente apresenta-se como uma massa solitária, indolor e móvel. Uma vez que se realizam rastreios com mamografias, os carcinomas muitas vezes são detetados mesmo antes de serem palpáveis. O carcinoma da mama metastiza por via linfática ou hematogénica, sendo que os tumores nos quadrantes externos ou centrais metastizam em primeiro lugar para os gânglios linfáticos axilares. Posteriormente, pode ocorrer metastização à distância para o pulmão, osso ou fígado (1,2).

**Prognóstico e tratamento:**

Os fatores de prognóstico conhecidos são: as dimensões e tipo histopatológico do tumor, numero de gânglios afetados, recetores hormonais e o gene Her2/neu (7).

O tratamento passa pela recessão cirúrgica. Adicionalmente, os tumores que expressam recetores de estrogénio respondem bem ao tratamento com tamoxifeno. Já os tumores com sobreexpressão de HER2/NEU são candidatos ao tratamento com trastuzumab, tendo este fármaco melhorado muito o prognóstico deste tipo de tumores (2).

## ASSOCIAÇÃO DA NEOPLASIA DA MAMA COM A TIROIDITE LINFOCÍTICA

Têm sido realizados diversos estudos ao longo dos anos sobre a possível correlação entre a doença benigna da tireoide e a neoplasia da mama (28). No entanto, a relação entre estas duas patologias continua por esclarecer, sendo alvo de alguma controvérsia.

Vários estudos associam a neoplasia da mama e a tiroidite autoimune. Em doentes com cancro da mama tem sido descrita uma elevada prevalência de doenças benignas da tireoide, sendo que a tiroidite de Hashimoto ocupa um lugar de destaque no que respeita esta associação (28, 29).

No entanto, ainda não se sabe ao certo se os doentes com tiroidite autoimune apresentam um maior risco de vir a desenvolver neoplasia da mama (28, 30).

Alguns autores, como por exemplo Muller *et al.*, observaram que nos doentes com doenças benignas da tireoide havia uma elevada prevalência de neoplasia mamária. Também nos doentes com neoplasia da mama se verificou uma elevada prevalência de doença autoimune da tireoide. Não foi encontrada diferença significativa na prevalência do cancro da mama consoante a patologia tiroideia (doença de Graves, tiroidite de Hashimoto ou bócio multinodular) (28, 29). Já nos resultados de Hardefeldt *et al.* parece haver evidência de risco aumentado de cancro da mama em doentes com tiroidite autoimune e em doentes com anticorpos anti-tiroideus positivos e bócio (31).

Giustarini *et al.* verificou uma associação forte entre a autoimunidade tiroideia e o cancro da mama, que está presente antes de eventos de stress, como a cirurgia ou anestesia. Detetou também uma alta prevalência de anticorpos anti-Tg e anti-TPO no grupo de doentes com nódulos benignos da mama antes da cirurgia. Na maioria dos doentes com neoplasia da mama, foram encontrados sinais de autoimunidade da tireoide, como hipoecogenicidade difusa, associada ou não a anticorpos anti tiroideus, o que não acontecia tão frequentemente em doentes com nódulos benignos (32).

Chiappa *et al.* observou uma associação entre a tiroidite linfocítica (autoimune) crónica e a ocorrência de neoplasia da mama em doentes em idade jovem (menos de 45 anos, de ambos sexos ou antes da menopausa, considerando apenas o sexo feminino). Dentro do grupo de doentes com doenças da tireoide, este estudo verificou que nos doentes com tiroidite autoimune crónica, os recetores de estrogénio no cancro da mama eram maioritariamente positivos. Quando analisaram esta relação com o número total de doentes do estudo (com ou sem doença tiroideia), não houve diferença significativa na expressão de recetores de estrogénio (28). Também Prinzi *et al.* mostrou que as doentes mais jovens, com patologia tiroideia tinham um risco significativamente aumentado de neoplasia mamária (33).

Pelo contrário, Ditsch *et al.* não verificou uma maior incidência de tiroidite autoimune, como a doença de Graves ou a tiroidite de Hashimoto, em doentes com neoplasia da mama ou tumores benignos (7).

Estudos recentes têm proposto que a autoimunidade tiroideia possa ser um fator de prognóstico favorável em doentes com neoplasia da mama (28, 34, 35).

Muller *et al.* observou que os doentes com anticorpos anti-TPO e neoplasia da mama tinham um melhor prognóstico. Verificou também que mRNAs e isoformas conhecidas da TPO estão expressas no tecido neoplásico da mama, o que pode explicar o papel protetor dos anticorpos anti-TPO nos doentes com neoplasia da mama: pode ocorrer um aumento da resposta imunitária específica, mediada pelos linfócitos B e T (34).

Outros estudos confirmam estes resultados, referindo que as mulheres com níveis mais elevados de anticorpos anti-TPO apresentam menor risco de neoplasia da mama (15, 33, 30).

Farahati *et al.* e Kemal *et al.*, observaram que a positividade para anticorpos anti-TPO está associada a uma menor frequência de metástases à distância em doentes com neoplasia da mama, podendo também diminuir a recorrência local da neoplasia mamária. (35, 36).

Os mecanismos fisiopatológicos que associam a doença tiroideia com o cancro da mama ainda não são conhecidos, mas têm sido propostas várias hipóteses. Pensa-se que possam estar envolvidos fatores genéticos, endócrinos e ambientais, comuns a ambas as patologias (7, 15, 28-36). É importante considerar o potencial papel do iodo nesta associação (29). Tem sido proposta a hipótese de que a absorção e oxidação de iodo pode desempenhar um papel relevante no desenvolvimento da neoplasia mamária, uma vez que existe um co-transportador de sódio-iodo presente tanto no tecido tiroideu como no tecido neoplásico da mama (15, 28, 29, 31, 33, 34, 35).

O tecido mamário e o tecido tiroideu têm em comum a atividade de uma peroxidase, a TPO no tecido tiroideu e a lactoperoxidase (LPO) no tecido mamário. Deste modo, uma das hipóteses a considerar seria a presença de um antigénio que pudesse despoletar a autoimunidade em ambos os tecidos, o que poderia explicar a associação entre a neoplasia da mama e a doença autoimune da tiroide, bem como a influência da autoimunidade tiroideia no prognóstico do cancro da mama. O antigénio pode tratar-se de epítomos comuns na TPO e na LPO ou mesmo a própria TPO, uma vez que a os anticorpos anti-TPO são frequentes nos doentes com neoplasia da mama (34, 35, 36).

Também tem sido estudado o papel das hormonas tiroideias nas células neoplásicas da mama: foi documentada a capacidade de ligação de hormonas tiroideias a recetores de estrogénio em células neoplásicas da mama, ativando estes recetores. O nível de hormonas tiroideias também se correlaciona positivamente com o risco de cancro da mama. Alguns estudos verificaram que quanto mais elevados os níveis de T4 e T3, maior o risco de desenvolver cancro da mama (7, 30, 37), sendo este risco maior para mulheres obesas (30).

Com base nesta evidência, supõe-se que, em mulheres jovens, os estrogénios e as hormonas tiroideias possam atuar em concordância na progressão da neoplasia da mama (15, 30, 33).

Os doentes com tiroidite autoimune, ao longo do tempo, geralmente desenvolvem hipotireoidismo com níveis elevados de anticorpos anti-TPO. Os níveis baixos de

hormonas tiroideias, conjuntamente com níveis elevados de anticorpos poderiam explicar o papel protetor contra o cancro da mama (30).

Prinzi *et al.*, recentemente verificou que as mulheres com doenças benignas da tiroide têm um risco aumentado de cancro em vários locais, quando comparadas com a população em geral. No entanto, nos doentes com auto anticorpos anti-TPO e anti-Tg negativos verifica-se um risco significativamente aumentado para cancro da mama (15).

Assim, as mulheres com doenças tiroideias sem autoimunidade, especialmente em idade jovem, parecem ter maior risco de vir a desenvolver cancro da mama, requerendo por isso, uma maior atenção no rastreio, vigilância e seguimento (15, 29).

Considerando que o diagnóstico precoce é de grande importância no prognóstico do cancro da mama, a descoberta de novos grupos de risco é de grande interesse (28).

É necessária investigação mais aprofundada nesta área para identificar que fatores genéticos e ambientais estão na base da associação entre as duas patologias, bem como para investigar o papel da autoimunidade da tiroide na neoplasia da mama (28).

Este tipo de investigação pode ter implicações a nível prognóstico e terapêutico. A expressão aumentada do co-transportador sódio-iodo nas células neoplásicas do tecido mamário pode permitir o uso de iodo-radioativo como terapêutica alvo-dirigida no cancro da mama. Apesar da maioria dos estudos se focarem na doença tiroideia como fator de predisposição para o cancro da mama, não podemos excluir a relação contrária, podendo o cancro da mama despoletar a disfunção tiroideia (31). Os doentes com patologia mamária devem ser avaliados no sentido de despistar distúrbios autoimunes da tiroide, tratando o possível hipotireoidismo antes da cirurgia (32).

## CANCRO COLORRETAL (CCR)

O adenocarcinoma do colon e recto é a neoplasia do trato gastrointestinal mais comum, estando associada a grande morbidade e mortalidade em todo o mundo (2). Estima-se que a sua incidência seja de cerca de 13.2% (38).

O pico de maior incidência desta neoplasia encontra-se entre os 60 e os 70 anos de idade, sendo ligeiramente mais frequente no sexo masculino do que no feminino (2).

Os fatores dietéticos que têm sido associados a um aumento da incidência desta neoplasia são o alto consumo de hidratos de carbono refinados e de gordura de origem animal (1).

Além de medidas que promovam a modificação de hábitos dietéticos, vários estudos epidemiológicos têm sugerido que a toma de anti-inflamatórios (aspirina e AINES) possam ter um efeito protetor (1, 2, 38). Pensa-se que este efeito protetor seja devido à inibição da ciclooxygenase-2 (COX-2) que apresenta uma expressão aumentada em 90% dos carcinomas e que se sabe ser responsável pela proliferação epitelial em resposta ao dano celular (2).

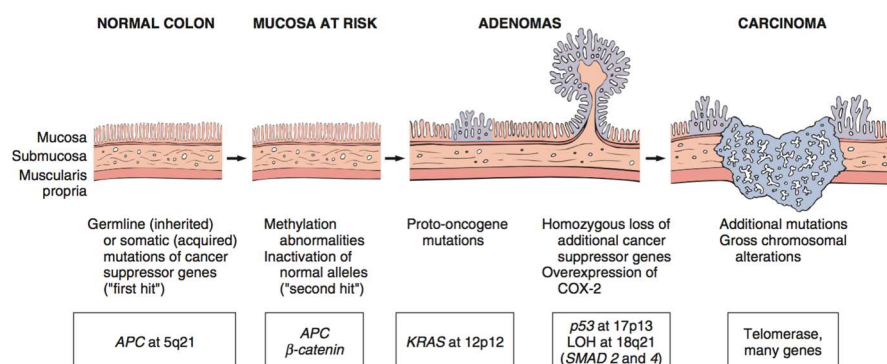


Figura 6- Sequência de alterações morfológicas e moleculares no carcinoma do cólon

## ASSOCIAÇÃO DO CCR COM A TIROIDITE LINFOCÍTICA

A inflamação é um processo fisiológico, protetor e autolimitado que ocorre em resposta a danos teciduais. No entanto, na presença de um estímulo inflamatório anormal e persistente ou na ausência de mecanismos que terminem o processo inflamatório pode ocorrer inflamação crónica.

Os doentes com tiroidite autoimune crónica, apresentam um processo inflamatório crónico e têm maior risco de desenvolver cancro da tiroide. Também outras doenças inflamatórias intestinais, nomeadamente a colite ulcerosa e a doença de Crohn têm sido associadas ao adenocarcinoma do cólon e recto (39). Sabe-se que as neoplasias podem estar associadas à inflamação crónica. No entanto, o mecanismo patogénico que determina a relação entre a tiroidite linfocítica crónica e o cancro permanece desconhecida (39).

Verificou-se uma expressão aumentada da COX-2 na tiroidite linfocítica crónica, em tumores da tiroide, bem como em tumores do cólon e recto (38, 40) pelo que se supõe que esta possa estar envolvida em processos de tumorigénese em ambos os órgãos. No entanto, o mecanismo fisiopatológico que relaciona a tiroidite de Hashimoto e o cancro colorretal requer maior investigação (39).

Chen *et al.* verificou que existe um maior risco de cancro colorretal em doentes com tiroidite de Hashimoto. Adicionalmente, revelou que os doentes com mais idade dentro do grupo de doentes com tiroidite de Hashimoto apresentavam um maior risco e que o risco de cancro colorretal aumentava ao longo do tempo, sendo maior 3 anos após o diagnóstico de tiroidite de Hashimoto. Este estudo mostrou também que os doentes com tiroidite de Hashimoto tinham maior risco de cancro colorretal, mama, útero, próstata, rim, tiroide e leucemias (39).

Concordantemente, Prinzi *et al.* recentemente verificou que as mulheres com doenças benignas da tiroide têm um risco aumentado de cancro, quando comparadas com a população em geral (15).

Devido ao aumento da incidência da tiroidite linfocítica, é importante a vigilância e rastreio destes doentes que podem apresentar um risco aumentado de neoplasias.



## CONCLUSÃO

A relação entre a patologia tiroideia e o cancro têm sido alvo de investigação (3,4).

No que diz respeito ao linfoma da tiroide, parece consensual a existência de um maior risco de linfoma na tiroide de doentes com tiroidite linfocítica crónica (20).

A associação entre tiroidite linfocítica crónica e carcinoma papilar da tiroide permanece controversa. Alguns estudos sugerem uma predisposição destes doentes para carcinoma papilar da tiroide (2, 16, 17).

A incidência de neoplasias tiroideias em doentes com tiroidite linfocítica, é significativamente maior que a incidência de neoplasias em doentes sem tiroidite linfocítica (6, 22, 23). No entanto, a literatura emergente tem vindo a sugerir que a tiroidite linfocítica crónica pode ter um papel protetor em doentes com carcinoma papilar da tiroide, sendo que a presença de tiroidite em doentes com carcinoma papilar da tiroide tem sido associada a um melhor prognóstico (23, 25).

No entanto, os mecanismos patogénicos que a associam as patologias permanecem desconhecidos (5, 6).

Sendo este tema ainda alvo de controvérsia, os doentes com tiroidite linfocítica crónica merecem maior vigilância (3,5).

Outras patologias poderão estar associadas à tiroidite linfocítica crónica, entre elas várias neoplasias, como o cancro da mama e o cancro colorretal.

Estudos recentes têm proposto que a autoimunidade tiroideia pode ser um fator de prognóstico favorável em doentes com neoplasia da mama (28, 34, 35). Os mecanismos fisiopatológicos que associam a tiroidite linfocítica crónica com o cancro da mama ainda não são conhecidos, mas têm sido propostas várias hipóteses (7, 15, 28-36), incluindo o potencial papel do iodo nesta associação, dada a existência de um co-transportador de sódio-iodo presente tanto no tecido tiroideu como no tecido neoplásico da mama (15, 28, 29, 31, 33-35).

Além do cancro da tiroide e da mama, estudos recentes sugerem um maior risco de cancro colorretal, útero, próstata, rim e leucemias em doentes com tiroidite autoimune (15, 39).

Em conclusão e atendendo ao aumento da incidência da tiroidite linfocítica, é importante a vigilância e rastreio destes doentes que podem apresentar um risco aumentado de neoplasias.

## **AGRADECIMENTOS**

À Dr.<sup>a</sup> Ema Nobre e ao Prof. Dr. Mário Mascarenhas, os meus mais sinceros agradecimentos por todo o apoio, disponibilidade e orientação.

Agradeço também à Dr.<sup>a</sup> Ana Wessling e restante corpo docente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Longo, D. et al., 2012. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill.
- 2) Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2013. Robbins Basic pathology. 9a ed. Philadelphia, PA: Elsevier
- 3) Melo, M. (2006) 'Tiroidites autoimunes', *Acta Med Port*, 19, pp. 387–394.
- 4) Vieira, A., Carrilho, F. and Carvalheiro, M. (2008) 'Tiroidites auto-imunes: apresentação clínica e tratamento', *revista portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo*, pp. 45–56.
- 5) Levy-Blitchtein, S., Plasencia-Rebata, S., Morales Luna, D. and del Valle Mendoza, J. (2016) 'Coexistence of papillary thyroid microcarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a context of Hashimoto's thyroiditis', *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Elsevier B.V., 9(8), pp. 812–814.
- 6) Zhang, Y., Ma, X.-P., Deng, F.-S., Liu, Z.-R., Wei, H.-Q., Wang, X.-H. and Chen, H. (2014) 'The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer.', *World journal of surgical oncology*, 12, p. 277.
- 7) Ditsch, N., Liebhardt, S., Koch, F. V. O. N., Lenhard, M., Vogeser, M., Spitzweg, C., Gallwas, J. and Toth, B. (2010) 'Thyroid Function in Breast Cancer Patients', *Anticancer Research*, pp. 1713–1717.
- 8) Jorge, Z., Nobre, E. L., Santana, A. and Castro, J. J. (2005) 'Doença auto-imune da tiroideia', *Acta Med Port*, 18, pp. 88–92.
- 9) Rapoport, B. and McLachlan, S. (2001) 'Thyroid autoimmunity', *J. Clin. Invest.*, 108(9), pp. 1253–1259.
- 10) Weetman, A. P. (2012) 'The Immunopathogenesis of Chronic Autoimmune Thyroiditis One Century after Hashimoto', *European Thyroid Association, Eur Thyroid J*, pp. 243–250.
- 11) Effraimidis G, Tijssen J.G., Brosschot J.F., Wiersinga W. M. (2012), 'Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a prospective study.' *Psychoneuroendocrinol*, 37, pp. 1191–1198.
- 12) Teng X., Shan Z., Chen Y., Lai Y., Yu .J, Shan L., et al, (2011) 'More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels.' *Eur J Endocrinol*, 164, pp. 943–950.
- 13) Effraimidis G, Tijssen J.G., Wiersinga W.M. (2009) 'Discontinuation of smoking

- increases the risk for developing thyroid peroxidase anti-bodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study.' *J Clin Endocrinol Metab*, 94, pp. 1324–1328.
- 14) Rose N.R. (2011) 'The genetics of autoimmune thyroiditis: the first decade.', *J Autoimmun*, 37, pp. 88–94.
  - 15) Prinzi, N., Sorrenti, S., Baldini, E., De Vito, C., Tuccilli, C., Catania, A., Coccaro, C., Bianchini, M., Nesca, A., Grani, G., Mocini, R., De Antoni, E., D'Armiento, M. and Ulisse, S. (2015) 'Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: Results of a cross-sectional study of 6,386 patients', *PLoS ONE*, 10(3), pp. 1–12.
  - 16) Carlberg et al. (2016), 'Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data', *BMC Cancer*, 16, pp. 426.
  - 17) Vigneri R., Malandrino P., Vigneri P. (2015), 'The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing?', *Curr Opin Oncol.*, 27, pp. 1–7.
  - 18) Yoon Y.H., Kim H.J., Lee J.W., Kim J.M., Koo B.S. (2012) 'The clinicopathological differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis.', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269, pp. 1013-1017.
  - 19) Kim T.Y., Kim W.G., Kim W.B., Shong Y.K. (2014) 'Current status and future perspectives in differentiated thyroid cancer.', *Endocrinol Metab*, 29(3), pp. 217-225.
  - 20) Cheng, V., Brainard, J. and Nasr, C. (2012) 'Co-Occurrence of Papillary Thyroid Carcinoma and Primary Lymphoma of the Thyroid in a Patient with Long-Standing Hashimoto ' s Thyroiditis', *Thyroid*, 22(6), pp. 647–651.
  - 21) Noureldine, S. I. and Tufano, R. P. (2015) 'Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer', *Current Opinion in Oncology*, 27(1), pp. 21–25.
  - 22) Lee J.H., Kim Y., Choi J.W., Kim Y.S. (2013) 'The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis.', *Eur J Endocrinol*, 168, pp. 343–349.
  - 23) Jeong, J. S., Kim, H. K., Lee, C. R., Park, S., Park, J. H., Kang, S. W., Jeong, J. J., Nam, K. H., Chung, W. Y. and Park, C. S. (2012) 'Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Clinical manifestation and prognostic outcome', *Journal of Korean Medical Science*, 27(8), pp. 883–889.
  - 24) Cunha L.L., Ferreira R.C., Marcello M.A., Vassallo J., Ward L.S. (2011) '*Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer.*', *Journal of thyroid research*, 2011, p. 387062.
  - 25) Yang Woo, S., Kang, S., Kim, K. R., Choi, I. H., Chang, H. S., Oh, Y. L. and

- Hong, S. W. (2016) 'Do Helper T Cell Subtypes in Lymphocytic Thyroiditis Play a Role in the Antitumor Effect?', *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 50, pp. 377–384.
- 26) Paulson L.M., Shindo M.L., Schuff K.G. (2012) 'Role of chronic lymphocytic thyroiditis in central node metastasis of papillary thyroid carcinoma.', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147, pp. 444-449.
  - 27) Mardente S., Lenti L., Lococo E., *et al.* (2005) 'Phenotypic and functional characterization of lymphocytes in autoimmune thyroiditis and in papillary carcinoma.', *Anticancer Research*, 25, pp. 2483-2488.
  - 28) Chiappa, C., Rovera, F., Rausei, S., Ferraro, S. D., Fachinetti, A., Lavazza, M., Marchionini, V., Arlani, V., Tanda, M. L., Piantanida, E., Kim, H. Y., Anuwong, A. and Dionigi, G. (2016) 'Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases', *J Endocrinol Invest*.
  - 29) Muller, I., Pinchera, A., Fiore, E., Belardi, V., Rosellini, V., Giustarini, E. and Giani, C. (2011) 'High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases', *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(5), pp. 349–352
  - 30) Tosovic, A., Becker, C., Bondeson, A. G., Bondeson, L., Ericsson, U. B., Malm, J. and Manjer, J. (2012) 'Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk', *International Journal of Cancer*, 131(9), pp. 2126–2133.
  - 31) Hardefeldt, P. J., Eslick, G. D. and Edirimanne, S. (2012) 'Benign thyroid disease is associated with breast cancer: A meta-analysis', *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(3), pp. 1169–1177.
  - 32) Giustarini, E., Pinchera, A., Fierabracci, P., Roncella, M., Fustaino, L., Mammoli, C. and Giani, C. (2006) 'Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery.', *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 154(5), pp. 645–649.
  - 33) Prinzi, N., Baldini, E., Sorrenti, S., De Vito, C., Tuccilli, C., Catania, A., Carbotta, S., Mocini, R., Coccaro, C., Nesca, A., Bianchini, M., De Antoni, E., D'Armiento, M. and Ullisse, S. (2014) 'Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: Results of a cross-sectional study of 3,921 patients', *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(3), pp. 683–688.
  - 34) Muller, I., Giani, C., Zhang, L., Grennan-Jones, F. A., Fiore, E., Belardi, V., Rosellini, V., Funel, N., Campani, D., Giustarini, E., Lewis, M. D., Bakhsh, A. D., Roncella, M., Ghilli, M., Vitti, P., Dayan, C. M. and Ludgate, M. E. (2014) 'Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer?', *International Journal of Cancer*, 134(7), pp. 1706–1714.

- 35) Farahati, J., Roggenbuck, D., Gilman, E., Schutte, M., Jagminaite, E., Zakavi, R. S., Loning, T. and Heissen, E. (2012) 'Anti-thyroid peroxidase antibodies are associated with the absence of distant metastases in patients with newly diagnosed breast cancer', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(4), pp. 709–714.
- 36) Kemal, Y., Demirag, G., Ekiz, K. and Yucel, I. (2015) 'Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer.', *Molecular and clinical oncology*, 3(3), pp. 629–632.
- 37) Tosovic, A., Bondeson, A.-G., Bondeson, L., Ericsson, U.-B., Malm, J. and Manjer, J. (2010) 'Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women.', *Breast cancer research : BCR*, 12(3), p. R33.
- 38) Matos, L., Figueiredo, P., 'Gastreterologia fundamental.', 2013, Lisboa: Lidel, pp. 217-236
- 39) Chen, Y.-K., Lin, C.-L., Cheng, F. T.-F., Sung, F.-C. and Kao, C.-H. (2013) 'Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study.', *British journal of cancer*. Nature Publishing Group, 109(9), pp. 2496–501.
- 40) Krawczyk-rusiecka, K., Wojciechowska-durczynska, K., Cyniak-magierska, A. and Zygmunt, A. (2014) 'Assessment of cyclooxygenase-1 and 2 gene expression levels in chronic autoimmune thyroiditis , papillary thyroid carcinoma and nontoxic nodular goitre', *Thyroid Research*, (281), pp. 1–8.

Figura 1- Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2013. Robbins Basic pathology. 9a ed. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 725

Figura 2- <http://emedicine.medscape.com/article/120034-clinical> (consultado a 18/02/17)

Figura 3- Longo, D. et al., 2012. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p. 2920

Figura 4- Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2013. Robbins Basic pathology. 9a ed. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 732

Figura 5 - <http://emedicine.medscape.com/article/282276-overview> (consultado a 18/02/17)

Figura 6- Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2013. Robbins Basic pathology. 9a ed. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 597